

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-100366

(43)公開日 平成11年(1999)4月13日

(51)Int.Cl.⁶

C 07 D 207/12

A 61 K 31/40

31/445

C 07 D 207/14

211/40

識別記号

F I

C 07 D 207/12

A 61 K 31/40

31/445

C 07 D 207/14

211/40

A C J

A E D

A C J

A E D

審査請求 未請求 請求項の数6 FD (全10頁)

(21)出願番号

特願平9-281275

(22)出願日

平成9年(1997)9月29日

(71)出願人 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(72)発明者 宮地 弘幸

埼玉県加須市大字久下1676-41

(72)発明者 星野 正人

栃木県小山市乙女1-19-16

(72)発明者 河野 靖志

栃木県小山市西城南5-30-8

(72)発明者 安藤 尚基

栃木県下都賀郡野木町友沼5932

(74)代理人 弁理士 箕浦 清

最終頁に統く

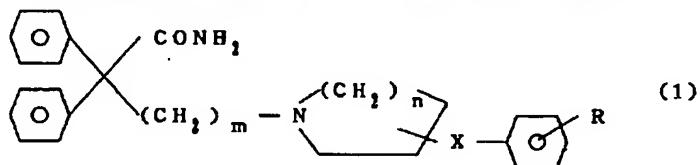
(54)【発明の名称】 新規N-置換環状アミン誘導体及びその製造法

(57)【要約】

【課題】 平滑筋ムスカリノレセプターに高選択性で強力なムスカリノレセプター拮抗作用を有し、過敏性腸症

候群等の治療に有効な新規N-置換環状アミン誘導体を提供する。

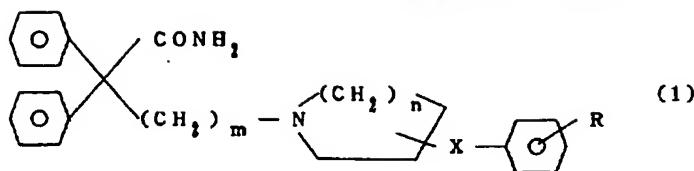
【解決手段】 一般式(1)



〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH₂、SCH₂、SOCH₂、SO₂CH₂、NHCO基またはNR¹CH₂（ここでR¹は水素原子または低級アシル基を示す）を、mは2または

3の整数を、nは1または2の整数を示す）で表されることを特徴とする新規N-置換環状アミン誘導体及びそれらの製造法に関する。〕

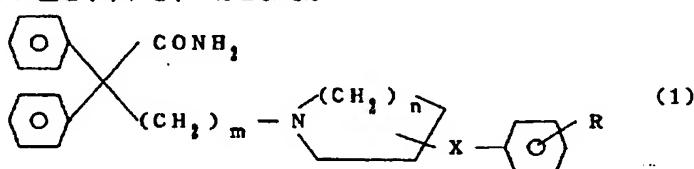
【特許請求の範囲】



〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH₂、SCH₂、SOCH₂、SO₂CH₂、NHCO基またはNR¹CH₂（ここでR¹は水素原子または低級アシル基を示す）を、mは2または3の整数を、nは1または2の整数を示す〕で表されるN-置換環状アミン誘導体及び薬理的に許容される塩。

〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH₂、SCH₂、SOCH₂、SO₂CH₂、NHCO基またはNR¹CH₂（ここでR¹は水素原子または低級アシル基を示す）を、mは2または3の整数を、nは1または2の整数を示す〕で表されるN-置換環状アミン誘導体及び薬理的に許容される塩。

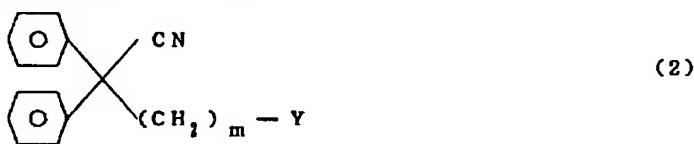
【請求項2】 一般式(1)



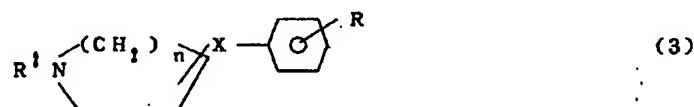
〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH₂、SCH₂、SOCH₂、SO₂CH₂、NHCO基またはNR¹CH₂（ここでR¹は水素原子または低級アシル基を示す）を、mは2または3の整数を、nは1または2の整数を示す〕で表されるN-置換環状アミン誘導体及び薬理的に許容される塩の少なくとも一種類以上を有効成分とする過敏性腸症候群治療薬。

〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH₂、SCH₂、SOCH₂、SO₂CH₂、NHCO基またはNR¹CH₂（ここでR¹は水素原子または低級アシル基を示す）を、mは2または3の整数を、nは1または2の整数を示す〕で表されるN-置換環状アミン誘導体及び薬理的に許容される塩の少なくとも一種類以上を有効成分とする過敏性腸症候群治療薬。

【請求項3】 一般式(2)

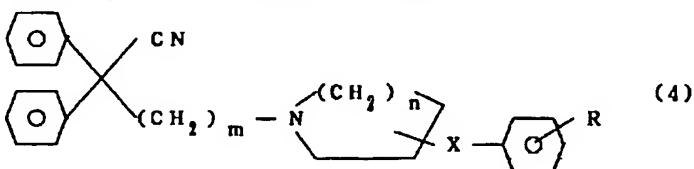


〔式中Yはハロゲン原子を、mは2または3の整数を示す〕で表される化合物に一般式(3)



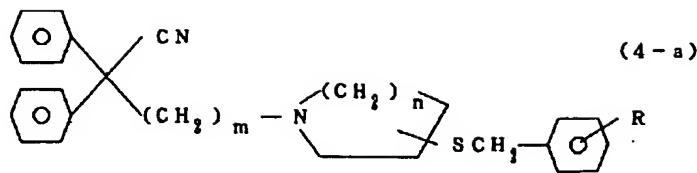
〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH₂、SCH₂、SOCH₂、SO₂CH₂、NHCO基またはNR¹CH₂（ここでR¹は水素原子または低級アシル基を示す）を、R²は水素原

子またはターシャリーブトキシカルボニル基を、nは1または2の整数を示す〕で表される化合物を、そのままもしくは脱保護した後、反応させることを特徴とする一般式(4)



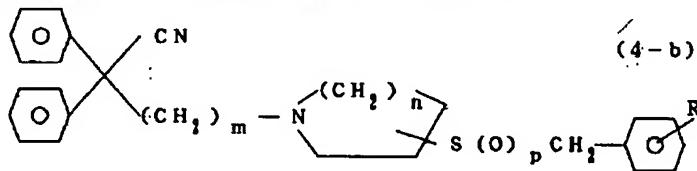
〔式中R、X、m、nは前述の通りを示す〕で表される化合物の製造法。

【請求項4】 一般式(4-a)



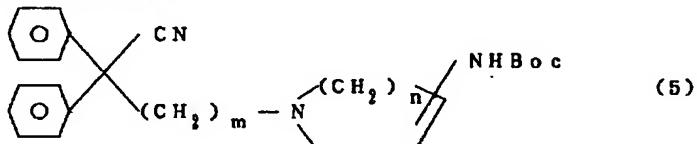
〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、mは2または3の整数を、nは1または2の整

数を示す〕で表される化合物を酸化することを特徴とする一般式 (4-b)



〔式中R, m, nは前述の通りを、pは1または2の整数を示す〕で表される化合物の製造法。

【請求項5】 一般式 (5)



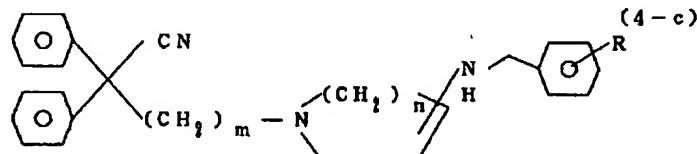
〔式中BOcはターシャリーブトキシ基を、mは2または3の整数を、nは1または2の整数を示す〕で表され

る化合物を脱保護した後、一般式 (6)



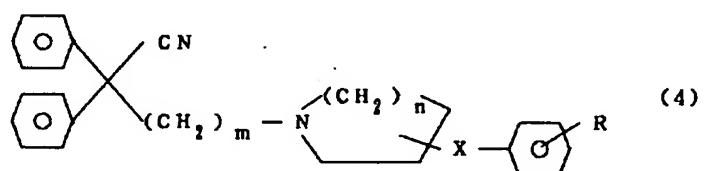
〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、Y1はハロゲン原子を示す〕で表される化合物

を反応させることを特徴とする一般式 (4-c)



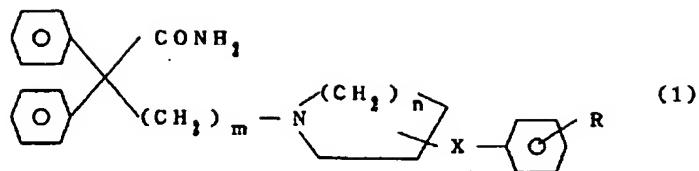
〔式中R, m, nは前述の通り〕で表される化合物の製造法。

【請求項6】 一般式 (4)



〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH2, SCH2, SOCH2, SO2, CH2, NHCO基またはNR1-CH2 (ここでR1は

水素原子または低級アシル基を示す)を、mは2または3の整数を、nは1または2の整数を示す〕で表される化合物を加水分解することを特徴とする一般式 (1)



〔式中R, X, m, nは前述の通りを示す〕で表される化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、心臓ムスカリン部位よりも平滑筋ムスカリン部位に対し、高選択的で強力なムスカリンレセプター拮抗作用を有し、過敏性腸症候群、憩室病、尿失禁、食道弛緩不能症及び慢性閉塞性気道病など変化した平滑筋の自動運動性及び/または緊張を伴う疾患の治療薬として有用な新規N-置換環状アミン誘導体及びそれらの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】過敏性腸症候群治療薬の一つとして抗コリン薬が用いられているが、臓器選択性の不足もあり充分な治療効果を示していない。また平滑筋ムスカリンレセプターに対し、選択性的拮抗作用を有するとされる化合物（特開平2-282360号公報及び特開平7-149640号公報）が知られているが、これらの化合物も散瞳等の副作

用を充分に解決していない。またこれらの化合物は、ジフェニルアルキル部位が環状アミンの炭素部位で結合しており、窒素部位で結合している本発明化合物とは構造を異にするものである。

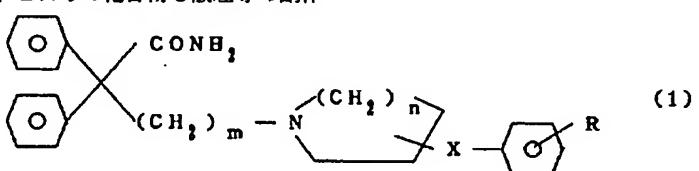
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、平滑筋ムスカリンレセプターに高選択的で強力な拮抗作用を有し、過敏性腸症候群等の治療に有効な新規N-置換環状アミン誘導体を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、平滑筋ムスカリンレセプターに高選択的で強力な拮抗作用を有し、かつ散瞳の副作用の少ない薬物に関して鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（1）で表される新規N-置換環状アミン誘導体が安全性も高く、過敏性腸症候群等の治療に有効であることを見出し、本発明を完成した。

【0005】即ち本発明は、一般式（1）



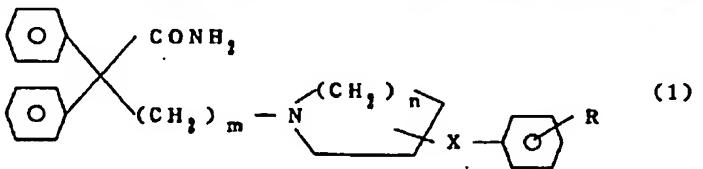
〔式中Rは水素原子、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を、XはOCH2, SCH2, SOCH2, SO2CH2, NHCO基またはNR1CH2（ここでR1は水素原子または低級アシル基を示す）を、mは2または3の整数を、nは1または2の整数を示す〕で表されるN-置換環状アミン誘導体及び薬理的に許容される塩、ならびに少なくともそれら一種類以上を有効成分とする過敏性腸症候群等の治療薬である。

【0006】本発明における一般式（1）で表される化合物の薬理的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、フマール酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスル

ホン酸塩、こはく酸塩及び酒石酸塩のような酸付加塩があげられる。また一般式（1）で表される化合物の水和物も含まれるものとする。

【0007】本発明において「低級アルコキシ基」とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものがあげられる。「低級アシル基」とはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の直鎖もしくは分岐した炭素数2～4のものがあげられる。「ハロゲン原子」とは塩素、臭素及びヨウ素原子があげられる。

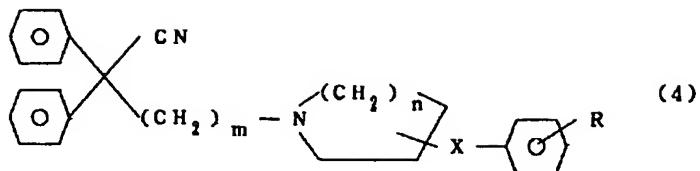
【0008】本発明によれば一般式（1）で表される化合物は、以下の方法により製造することができる。



〔式中R, X, m, nは前述の通りを示す〕

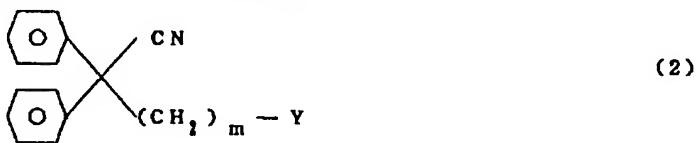
【0009】一般式（1）である化合物は、一般式

（4）で表される化合物を加水分解することによって製造することができる。

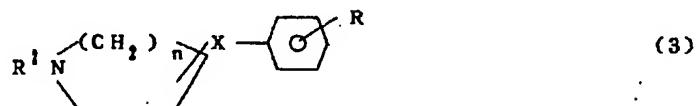


〔式中R, X, m, nは前述の通りを示す〕

【0010】加水分解は、酸触媒の場合、例えば濃硫酸等の無機酸を用いて加熱下、好ましくは70~110℃で行なうことが好ましい。一方アルカリ触媒の場合、例えばアルコール中水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物を用いて行なうことができ、ターシャリーブタノール中水酸化カリウムを用い加熱還流下



〔式中Yは、ハロゲン原子を、mは前述の通りを示す〕



〔式中R, X, nは前述の通りを、R2は水素原子またはターシャリーブトキシカルボニル基を示す〕

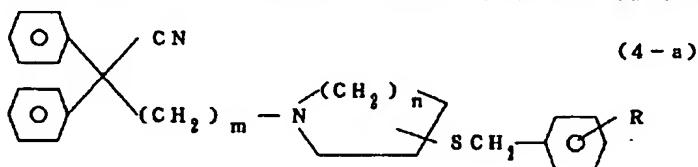
【0012】反応は常法に従い無機塩もしくは有機塩の存在下、一般式(2)で表される化合物に一般式(3)で表される化合物をそのまま反応させるか、もしくは保護基をトリフルオロ酢酸等で処理することにより脱保護し、反応させることにより行なうことができる。脱保護に際しては、反応後単離することなく次の反応に用いることができる。この際、塩基としてはトリエチルアミン等

行なうことが好ましい。

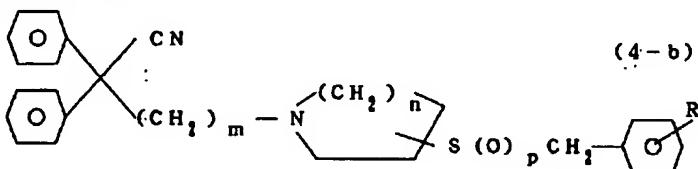
【0011】一般式(4)である化合物は、一般式(2)で表される化合物に一般式(3)で表される化合物をR2が水素原子の場合はそのまま、ターシャリーブトキシカルボニル基の場合は脱保護した後に、反応させることにより製造することができる。

の有機塩基が好ましい。また反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはN-メチル-2-ピロリドン等の不活性溶媒が使用できるが、N-メチル-2-ピロリドンが好ましく、反応温度は室温から200℃、好ましくは100℃から150℃で搅拌することが好ましい。

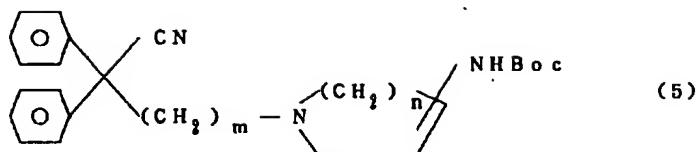
【0013】また一般式(4)の一部である一般式(4-a)、(4-b)、(4-c)は、それぞれ一般式(4-a)及び一般式(5)、(6)から製造することができる。



〔式中R, m, nは前述の通りを示す〕



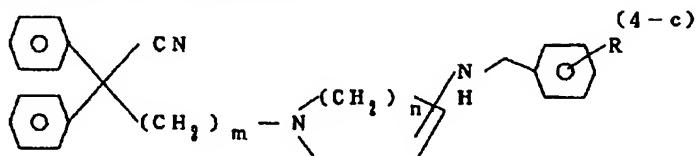
〔式中R, m, nは前述の通りを、pは1または2の整数を示す〕



〔式中m, nは前述の通りを、Bocはターシャリーブトキシカルボニル基を示す〕



〔式中Rは前述の通りを、Y1はハロゲン原子を示す〕



〔式中R, m, nは前述の通りを示す〕

【0014】反応は一般式(4-b)の場合、一般式(4-a)で表される化合物を酸化剤、過酸化水素水、m-クロロ過安息香酸等の存在下(好ましくは後者)氷冷下~室温搅拌により行うことができる。一般式(4-c)の場合は、一般式(5)で表される化合物をトリフルオロ酢酸で氷冷下処理、脱保護した後、無機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムの存在下(好ましくは炭酸カリウム)一般式(6)の化合物をN, N-ジメチルホルムアミド等を溶媒として室温中で反応させることにより行うことができる。

【0015】

【実施例】次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。また本発明化合物は、ピロリジン、ピペリジンの2, 3位不斉炭素及びスルフィニル基に基づく光学異性体が存在するが、これらも全て包含するものである。さらに本発明化合物は水和物についても同様に、これらも全て本発明の範囲に包含する。なお本発明で使用する略号は、以下の意味を表す。

MS 質量スペクトル
NMP N-メチル-2-ピロリドン

FAB MS 高速原子衝撃質量スペクトル
DMF N, N-ジメチルホルムアミド

【0016】実施例1

4-[3-(4-クロロベンジルチオ)ピロリジン-1-イル]-2, 2-ジフェニルブチロニトリルの製造

【0017】1-ターシャリーブトキシカルボニル-3-(4-クロロベンジルチオ)ピロリジン7.25gに氷冷搅拌下トリフルオロ酢酸20mlを加え、0°Cにて30分間搅拌、過剰のトリフルオロ酢酸を減圧留去した。残渣に4-ブロモ-2, 2-ジフェニルブチロニトリル6.63g、トリエチルアミン3.36g、及びNMP20mlを加え140°Cにて1.5時間加熱搅拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を芒硝乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)にて精製、褐色油状物として目的物6.30gを得た。

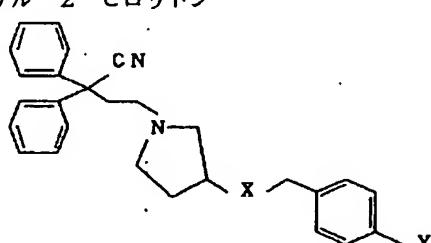
FAB MS: 447 [M+H]⁺

【0018】実施例2, 3

実施例1と同様にして下記化合物を得た。

【0019】

【表1】



実施例番号	X	Y	FAB MS [M+H] ⁺
2	SO ₂	C1	479
3	NHCO	F	428

【0020】実施例4

5-[3-(3-クロロベンジルオキシ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルベンタノニトリルの製造

【0021】5-ブロモ-2,2-ジフェニルベンタノニトリル 318mgをDMF10mlに溶解し、炭酸カリウム169mgを加え、3-(3-クロロベンジルオキシ)ピロリジン225mgを滴下した。室温にて8時間攪拌後、反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄、芒硝乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=10:1)にて精製し、黄色油状物として目的物331mgを得た。MS: 444 M⁺

【0022】実施例5

4-[3-(N-(4-フルオロベンジル)-N-アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルの製造

【0023】1-ターシャリーブトキシカルボニル-3-[N-(4-フルオロベンジル)-N-アセチルアミノ]ピロリジン3.20gを酢酸エチル20mlに溶解し、3N塩酸-酢酸エチル9.51mlを加え、室温で1時間攪拌、過剰の塩酸-酢酸エチルを減圧留去した。残渣をDMF15mlに溶解し、炭酸カリウム6.58g及び4-ブロモ-2,2-ジフェニルブチロニトリル2.85gを加え、100°Cにて6時間加熱攪拌後、反応混合物を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を芒硝乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、黄色油状物として目的物580mgを得た。

FAB MS: 456 [M+H]⁺

【0024】実施例6

4-[3-(4-クロロベンジルスルフィニル)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルの製造

【0025】実施例1で得た4-[3-(4-クロロベンジルチオ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルをジクロロメタン10mlに溶解し、氷冷攪拌下m-クロロ過安息香酸771mgのジクロロメタン20ml溶液をゆっくり滴下した。0°Cにて30分間攪拌、ジクロロメタン50mlを加え、飽和重曹水で洗浄、芒硝乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1→20:1)にて精製し、黄色油状物として目的物800mgを得た。

MS: 462 M⁺

【0026】実施例7

4-[3-(N-ターシャリーブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルの製造

【0027】3-(N-ターシャリーブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン4.00g、4-ブロモ-2,2-ジフェニルブチロニトリル6.45g及びトリエチルアミン4.50mlをNMP20mlに溶解し、140°Cにて2時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を芒硝乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製、黄色油状物として目的物3.70gを得た。

FAB MS: 406 [M+H]⁺

【0028】実施例8

4-[3-(4-フルオロベンジルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルの製造

【0029】実施例7で得た4-[3-(N-ターシャリーブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリル3.00gに氷冷攪拌下トリフルオロ酢酸10mlを加え、0°Cにて30分間攪拌、過剰のトリフルオロ酢酸を減圧留去した。残渣をDMF10mlに溶解し、炭酸カリウム5.11gを加え、室温攪拌下4-フルオロベンジルクロリド1.07gのDMF10ml溶液を滴下し、室温にて20時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出、芒硝乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1)にて精製、黄色油状物として目的物1.25gを得た。

FAB MS: 414 [M+H]⁺

【0030】実施例9

4-[3-(4-クロロベンジルチオ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブタノアミドの製造

【0031】実施例1で得た4-[3-(4-クロロベンジルチオ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリル1.00gに水酸化カリウム628mg及びターシャリーブタノール20mlを加え、48時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出、芒硝乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)にて精製、黄色アモルファスとして目的物630mgを得た。

FAB MS: 465 [M+H]⁺

【0032】

元素分析値 C₂₇H₂₉C₁N₂O₃S · 1/4H₂Oとして
C H N

計算値 69.06 6.33 5.97

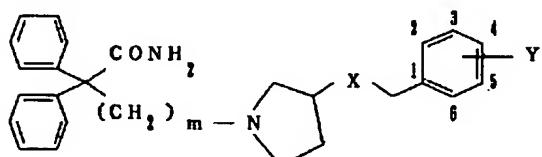
実測値 69.14 6.36 5.94

【0033】実施例10~13

実施例9と同様にして下記化合物を得た。

【0034】

【表2】



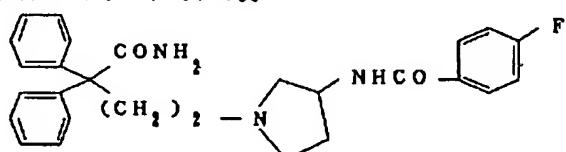
実施例番号	m	X	Y	組成式	元素分析(%)			計算値/実測値
					C	H	N	
10	2	S → O	4-Cl	C ₂₁ H ₂₁ C ₁ N ₁ O ₁ S · 1/4H ₂ O	66.78 66.80	6.12 6.21	5.77 5.80	
11	3	O	3-Cl	C ₂₃ H ₂₁ C ₁ N ₁ O ₁ · H ₂ O	69.91 70.11	6.91 6.73	5.82 5.78	
12	2	NH	4-F	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O · 3/5H ₂ O	73.81 73.27	7.11 7.19	9.50 9.30	
13	2	NaC	4-F	C ₂₀ H ₁₉ FN ₃ O ₁ · 1/10H ₂ O	73.27 73.12	6.83 7.04	8.87 8.82	

【0035】実施例14

造

4-[3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブタンアミドの製

【0036】実施例9と同様にして下記化合物を得た。



【0037】

元素分析値 C₂₇H₂₈FN₃O₂ · 4/5H₂Oとして
C H N

計算値 70.51 6.49 9.14

実測値 70.70 6.70 8.86

【0038】実施例15

4-[3-(4-クロロベンジルスルホニル)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブタンアミドの製

【0039】実施例2で得た4-[3-(4-クロロベンジルスルホニル)ピロリジン-1-イル]-2,2-

ジフェニルブチロニトリル1.10gに70%硫酸5mlを加え、120℃にて30分間加熱攪拌した。反応液を氷水中に

注ぎ、5N水酸化ナトリウム水溶液で中和、ジクロロメタンにて抽出した。芒硝乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)にて精製、微黄色結晶として目的物600mgを得た。酢酸エチルから再結晶し、無色結晶として315mg得た。

FAB MS: 497 [M+H]⁺

【0040】

元素分析値 C₂₇H₂₉C₁N₂O₃S · 1/4H₂Oとして
C H N

計算値	64.66	5.93	5.59
実測値	64.44	6.01	5.43

【0041】実施例16

4-[3-(3-クロロベンジルオキシ)ビペリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルの製造
【0042】4-プロモ-2,2-ジフェニルブチロニトリル1.76g、3-(3-クロロベンジルオキシ)ビペリジン1.32g、トリエチルアミン0.89gをNMP20mlに溶解し、140°Cにて計24時間加熱攪拌した。冷却後溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出した。有機層を芒硝で乾燥後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製、褐色油状物として目的物1.54gを得た。

FAB MS: 445 [M+H]⁺

【0043】実施例17

4-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ビペリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルの製造
【0044】実施例16と同様にして、77%の収率で褐色油状物の目的物を得た。

FAB MS: 445 [M+H]⁺

【0045】実施例18

4-[3-(3-クロロベンジルオキシ)ビペリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブタノンアミドの製造
【0046】実施例16で得た4-[3-(3-クロロベンジルオキシ)ビペリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリル1.54g、水酸化カリウム1.17g、ターシャリーブタノール15mlの混合液を48時間加熱還流した。反応混合物を氷水100ml中に注ぎ、塩化メチレンにて抽出、芒硝乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製、褐色油状物の目的物を得た。これをさらにクーベル蒸留(290°C、0.1mmHg)し黄色油状物として0.68gの目的物を得た。

【0047】

元素分析値 C₂₁H₃₁C1N₃O₂として

	C	H	N
計算値	72.63	6.75	6.05
実測値	72.61	6.69	5.91

【0048】実施例19

4-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ビペリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブタノンアミドの製造
【0049】実施例17で得た4-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ビペリジン-1-イル]-2,2-ジフェニルブチロニトリルの製造

エニルブチロニトリルより実施例18と同様にして、最後アセトニトリルにて再結晶することにより無色針状晶の目的物を61%の収率で得た。mp 130~133°C

【0050】

元素分析値 C₂₁H₃₁C1N₃O₂として

	C	H	N
計算値	72.63	6.75	6.05
実測値	72.63	6.73	6.03

【0051】実験例1

1. 回腸のアセチルコリン収縮に対する拮抗作用

ハートレイ系雄性モルモットを屠殺した後、回腸を摘出し、1.5~2cmの標本を作製した。標本は95%O₂、5%CO₂を通気した28°Cのタイロード液で満たした10mlのマグヌス管中に懸垂した。張力を1gとし、収縮を等張性に記録した。被験薬の作用はアセチルコリン10⁻⁹M~3×10⁻⁶Mの濃度反応曲線の右方移動の程度からシルドプロットによりpA₂を求めた。

【0052】2. 瞳孔のアセチルコリン収縮に対する拮抗作用

日本白色種雄性ウサギを屠殺した後、眼球を摘出し、瞳孔括約筋標本を作製した。標本は95%O₂、5%CO₂を通気した30°Cのクレブス液で満たした10mlのマグヌス管中に懸垂した。初期張力を0.2gとし、張力を等尺性に記録した。被験薬の作用はアセチルコリン10⁻⁶M~10⁻²Mの濃度反応曲線の右方移動の程度からシルドプロットによりpA₂を求めた。

【0053】3. 心房収縮のアセチルコリンによる抑制に対する拮抗作用

ハートレイ系雄性モルモットを屠殺した後、心臓を摘出し、心房標本を作製した。標本は95%O₂、5%CO₂を通気した32°Cのクレブス-ヘンセライト液で満たした10mlのマグヌス管中に懸垂した。初期張力を0.5gとし、張力を等尺性に記録した。被験薬の作用はアセチルコリン10⁻⁹M~3×10⁻⁶Mの濃度反応曲線の右方移動の程度からシルドプロットによりpA₂を求めた。

【0054】以上的方法により、心臓ムスカリン部位よりも平滑筋ムスカリン部位に対し高選択性で強力なムスカリンレセプター拮抗作用を有し、過敏性腸症候群等の治療薬として有用な新規N-置換環状アミン誘導体を見出した。

フロントページの続き

(72)発明者 高橋 雪絵

栃木県下都賀郡野木町友沼5982-1

(72)発明者 粟野 勝也

栃木県小山市喜沢352-22

(72)発明者 小林 文義
栃木県小山市乙女3-18-6